



(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 99 02543

(22) A bejelentés napja: 1990. 12. 21.

(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

(30) Elsőbbségi adatok:

8407/90 1990. 12. 21. US

07/455,201 1989. 12. 22. US

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 03. 28.

(11) Lajstromszám:

220 630 B1

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 239/22

C 07 D 239/48

(72) Feltaláló:

Daluge, Susan Mary, Chapel Hill,
North Carolina (US)

(73) Szabadalmas:

The Wellcome Foundation Ltd., London (GB)

(74) Képviselő:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Új pirimidinilszármazékok és előállításuk

KIVONAT

A találmány tárgyát a (Q) általános képletű enantiomerek képezik. A képletben

R^A jelentése H vagy formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése -NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport, W nincs jelen, a --- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom; vagy

R^A jelentése formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W nincs jelen, a --- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom; vagy

R^A és R^B mindegyikének jelentése O, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W nincs jelen, a --- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A és R^B mindegyikének jelentése O, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W jelentése H, a --- jelölés jelentése vegyértékkötés és Y jelentése oxocsoport.

A találmány tárgyát képezi még a fenti (Q) általános képletű vegyületek azon körének előállítása, amelyben

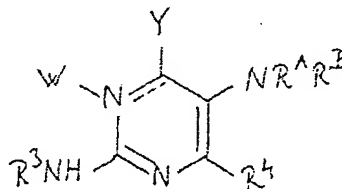
R^A jelentése H vagy formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport,

R^4 jelentése -NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport, W nincs jelen, a --- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A jelentése formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W nincs jelen, a --- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom.

A találmány szerinti vegyületek antivirális hatású nukleozidanalógok szintézise során hasznos intermedierek.



(Q)

HU 220 630 B1

A találmány tárgya a vírusfertőzések kezelésére szolgáló (I) általános képletű purin-nukleozid-származékok előállításának közti-termékeiül szolgáló (Q) általános képletű enantiomer pirimidinszármazékok, valamint ezek egy szűkebb körének előállítása.

Az AIDS (szerzett immunhiány szindróma) olyan, az immunrendszer gyengülésével vagy károsodásával járó betegség, amely hajlamossá teszi az ebben szenvedő beteget végzetes opportunista fertőzésekre. Jellemzően az AIDS a T-sejtek, különösen az OKT⁴ felületi markert hordozó segítő-indukáló alcsoport súlyosbodó fogyásával jár együtt.

A humán immunhiány vírust (HIV) reprodukálhatóan izolálták AIDS-ben szenvedő, vagy az AIDS-t gyakorta megelőző tüneteket mutató betegekből. A HIV citopatikus, úgy tűnik, hogy különösen az OKT⁴ markert hordozó T-sejteket fertőzi és pusztítja, és már általánossá vált az a felismerés, hogy a HIV az AIDS kóroki tényezője.

Amióta felismerték azt, hogy a HIV az AIDS kóroki tényezője, számos anti-HIV kemoterápiás szert javasoltak, amelyek hatékonyak lehetnek az AIDS-ben szenvedők kezelésére, így például a 4 724 232 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban 3'-azido-3'-deoxitimidint (amely a zidovudine nevet kapta) és gyógyászati célra alkalmas származékait, valamint ezek humán retrovirus-fertőzések, köztük az AIDS és ezzel kapcsolatos klinikai állapotok kezelésére való alkalmazását ismertetik. Vince és munkatársai [Antiviral Research, 9 (1/2), 120 (1988)] bizonyos széngyűrűs nukleozid-analógokat, valamint ezek HIV elleni alkalmazását ismertetik. Ismertették még a (+)-9-[cisz-4-(hidroximetil)-2-ciklopentenil]-guanint (NSC-614 846), amely karbovir néven is ismert [Second International Conference on Antiviral Research, Williamsburg, VA, 1988. április 10-14.].

Egy másik olyan patogén vírus, amely világszerte jelentős következményekkel járó hatást fejt ki, a hepatitis B-vírus (HBV). Ennek előfordulása igen gyakori az ázsiai országokban, és elterjedt Afrikának a Szaharától délre fekvő vidékein. A vírus kóroktanilag a primer hepatocelluláris karcinómával kapcsolatos.

Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg becslések szerint mintegy 500 000-1 000 000 fertőzőshordozó személy van. A fertőzőshordozóknak mintegy 25%-ában fejlődik ki a krónikus aktív hepatitis, és a betegség gyakran cirrózisig fejlődik. Becslések szerint az Amerikai Egyesült Államokban évente mintegy 5000 ember hal meg HBV-sal kapcsolatos cirrózis következtében, és feltehetőleg 1000 ember HBV-sal kapcsolatos májrák folytán. Még akkor is szükséges lesz HBV ellen hatékony vegyületek alkalmazása, ha a HBV ellen hatásos univerzális vakcina fog rendelkezésre állni. A fertőző hordozók folyamatos nagy utánpótlását a világon mintegy 220 000 000 főre becsülik, ezek számára a vakcinálás nem jelent segítséget, továbbra is ki vannak téve a HBV által kiváltott májkórok nagy kockázatának. Ez a hordozó népesség szolgál forrásul az érzékeny egyének fertőzésének forrásául, fenntartja a betegség előfordulását különösen a járványos területeken,

vagy a nagy rizikófaktorú csoportokban, például a kábítószerrel intravénásán alkalmazók és a homoszexuálisok körében. Igen nagy szükség van hatásos vírusellenes szerekre, olyanokra, amelyek mind a krónikus fertőzések ellen hatásosak, mind a kórnak a hepatocelluláris karcinóma irányába való haladását csökkentik.

A HBV-fertőzés klinikai tünetei közé tartoznak a fejfájás, láz, rossz közérzet, émelygés, hányás, étvágytalanság és hasi fájdalmak. A vírusreplikációt általában az immunválasz szabályozza, az ember felgyógyulása hetekig vagy hónapokig tart, de a fertőzés esetenként ennél súlyosabb lehet, állandó krónikus májmegbetegedéshez vezethet, amint azt az előzőekben vázoltuk.

Az EP 242482 számú szabadalmi leírásban HSV kezelésére alkalmas purinszármazékokat ismertetnek. Ezek előállításának hasznos közti-termékeiként 2,5-diamino-4,6-diklóropirimidin-származékokat ismertetnek, ezek egyike sem tartalmaz a 2-helyzetben izobutiramid-csoport helyettesítőt.

A HU P 8900210 (B 203 755) lajstromszámú szabadalmi leírásban rák kezelésére szolgáló purinszármazékokat írnak le. Ezek előállításának közti-termékeiként 2,5-diaminopirimidin-származékokat említenek.

Temple, C. és munkatársai. a J. Org. Chem., 40 (21), 3141-3142 szakirodalmi helyen 2,5-diamino-4,6-diklóropirimidin előállítását ismertetik.

A fenti hivatkozott anterioritások egyikében sem tesznek említést, még utalást sem a találmány körébe tartozó pirimidin-2-izobutiramid-származékokról.

A 349 242 számú európai szabadalmi bejelentésben 6-helyettesített purin-karbociklusos nukleozidokat ismertetnek, valamint ezek alkalmazását gyógyászati kezelésben, különösen HIV- és HBV-fertőzések kezelésében. Ezek között a vegyületek között található a (+)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol és a (+)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol, azaz mindkettő enantiomerjeinek racém elegy formájában.

A fenti két vegyület egyedi, elkülönített enantiomerjei és ezek gyógyászati célra alkalmas származékai előnyös vírusellenes aktivitással bíró szerek, különösen hatásosak HIV- és HBV-fertőzések esetén, citotoxikus hatásuk alacsony és/vagy a fenti aktivitással bíró más vegyületek előállításának hasznos közti-termékei.

Az (I) általános képletű enantiomer vegyületek képletében R jelentése ciklopropil-amino- vagy N-ciklopropil-N-metil-amino-csoport, és A jelentése a 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációja - valamint ezen vegyületek 1-18 szénatomos alkil-, foszfát-, aminosav vagy 2,3-di(6-24 szénatomos acil)-glicerín-észterei, sói és előbbi észterek sói. Ezek a vegyületek és előbbi származékaik egy enantiomer formájában vannak jelen lényegében mentesen a másik enantiomertől (például 10 tömeg% alatti, előnyösen 5 tömeg% alatti mennyiséget tartalmaznak belőle).

Az (I) általános képletű vegyületek az (IA) és (IB) konfigurációnak megfelelőek lehetnek - a képletben R jelentése az előzőekben megadott.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomer formái, amelyek a másik enantiomertől lényegében mentesek, a következők:

(1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1R,4S)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-(N-ciklopropil-N-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1R,4S)-cisz-4-[2-amino-6-(N-ciklopropil-N-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol.

Az (I) általános képletű vegyületekre, előállításukra, gyógyászati hatásukra és gyógyászati alkalmazásukra vonatkozó további kitanítás és adatok az egyidejűleg benyújtott 219 454 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban található, amelyet leírásunkba referenciaként építünk be.

Az (I) általános képletű enantiomer vegyületek és származékaik előállításához alkalmazott enantiomer kiindulási anyagok és prekursoraik mindegyike lényegében a másik enantiomertől mentes enantiomer formájában van jelen (az enantiomertől mentes megjelölésen az előzőekben az (I) általános képletű vegyületekre leírt mértéket értjük).

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók többek között egy (II) általános képletű enantiomer vegyület – a képletben A jelentése az előzőekben megadott, Z jelentése kilepőcsoport, ciklopropil-aminnal vagy N-ciklopropil-N-metil-aminnal való reagáltatásával, és kívánt esetben a következő átalakítási műveletek közül kívánt sorrendben egy vagy kettő végrehajtásával:

i) egy kapott (I) általános képletű vegyület sóvá, az előzőekben megjelölt alkil-, foszfát-, aminosav- vagy zsírsavészterre vagy az előbbi észterek sójává való alakításával, vagy

ii) egy fenti só, észter vagy észter sója formájában kapott (I) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté vagy annak más fenti származékává való alakításával.

Az eljárás bármely ismert módon végrehajtható, például egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése például halogénatom, így klóratom, egy megfelelő aminnal, például ciklopropil-aminnal vagy N-ciklopropil-N-metil-aminnal reagáltatva, előnyösen az amin feleslegét alkalmazva, előnyösen visszafolyató hűtő alatt végzett forralás mellett vagy 50 °C-t meghaladó hőmérsékleten, előnyösen szerves oldószer, például metanol vagy etanol jelenlétében, így az előzőekben megadott R aminos csoport vegyületbe való bevitelével.

Az eljárás kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek előállíthatók például az olyan megfelelő találmány szerinti új (Q) általános képletű enantiomer vegyületnek, amelynek képletében

R^A jelentése H vagy formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a === jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

vagy reakcióképes származékának hangyasavval vagy reakcióképes származékával való reagáltatásával, majd az R³ amino-védőcsoport eltávolításával.

A Q általános képletű új enantiomer vegyületek előbbi körén belül különösen jelentősek azok, amelyekben R² jelentése formilcsoport.

Az előzőekben előnyösként jelölt (1S,4R)-cisz-4-[(2-amino-6-ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállításának különösen előnyös (Q) általános képletű kiindulási anyaga az

(1R,4S)-cisz-N-{4-klór-5-formamido-6-[4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il]-amino]-2-pirimidinil}-izobutiramid.

A kiindulási anyagként alkalmazott találmány szerinti olyan (Q) általános képletű enantiomer vegyületek, amelyekben

R^A jelentése H vagy formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a === jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom

előállíthatók például egy olyan (Q) általános képletű vegyületnek, amelyben

R^A jelentése formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése halogénatom,

W nincs jelen,

a === jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

vagy reakcióképes származékának egy (VIII A) vagy (VIII B) képletű enantiomer vegyülettel való reagáltatásával.

A fenti, ugyancsak a találmány körébe tartozó reakciót előnyösen bázis, például tercier-amin, így trietil-amin vagy trimetil-amin jelenlétében, előnyösen szerves oldószerben, például dimetoxi-etánban vagy etanolban hajtjuk végre.

A megfelelő enantiomer konfigurációjú (VIII A) vagy (VIII B) képletű vegyületet a megfelelő racém vegyület, például (±)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanolnak optikailag aktív karbonsavval, például dibenzoi-D-borkósavval való komplexszé alakításával, majd a kapott diasztereomer sók frakcionált kristályosításával állítjuk elő. Más eljárás szerint alkalmazhatunk enzim-es rezolválást, például a J. Med. Chem. 30, 746 (1987) és a J. Med. Chem. 28, 1385 (1985) szakirodalmi helyeken leírt módon.

A találmány szerint olyan (Q) általános képletű vegyületek előállításának kiindulási anyagaként amelyekben

R^A jelentése H vagy formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom,
alkalmazott új, ugyancsak a találmány körébe tartozó olyan (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben
R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom,
ismert eljárások alkalmazásával állíthatók elő, például egy olyan (Q) általános képletű vegyület, amelyben
R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom –
redukálásával, amelynek során a nitrocsoport aminosocsoporttá alakul, és a kapott aminosocsoportnak formamidocsoporttá való alakításával, amelyet például hangyasav/ecetsavanhidrid reagens alkalmazásával végzünk. Az olyan (Q) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló fenti eljárás, amelyekben
R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom,
ugyancsak a találmány körébe tartozik.
Azok a (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben
R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom,
ugyancsak újak és a találmány körébe tartoznak. Ismert eljárással állíthatók elő, így egy olyan (Q) általános képletű vegyület halogénezésével, amelyben
R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W jelentése H,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése oxocsoport,
például foszfor-oxi-kloriddal való reagáltatásával nyerhetők.
A fenti (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben
R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése halogénatom,
W jelentése H,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése oxocsoport,
5 is újak és a találmány részét képezik. Ismert módon állíthatók elő, például egy (XI) általános képletű vegyületnek – a képletben R⁴ jelentése az előzőekben megadott – az amino-védőcsoport bevitelére alkalmas reagenssel való reagáltatásával, például egy megfelelő karbonsavval vagy annak funkciós származékával, például izovajsavanhidriddel való reagáltatással. A (XI) általános képletű vegyületek a megfelelő (XII) általános képletű vegyület – a képletben R⁴ jelentése az előzőekben megadott – nitrálásával állíthatók elő.
15 A találmány szerinti (Q) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a következők:
N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid;
N-(4,6-diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid és
20 N-(4-klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid.
A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül. A példákban az optikai forgatóképességet a nátrium D vonalára (589 nm) vonatkoztatva, 20 °C hőmérsékleten adjuk meg.
25 *1. referenciapéllda*
(1S,4R)-4-Amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartarát előállítása
30 14,88 g, 0,073 mol, a 4 268 672 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom szerint előállított (±)-cisz-4-acetamido-ciklopent-2-én-metil-acetát, 46,19 g, 0,146 mol bárium-hidroxid-oktahidráttal és 300 ml víz elegyét nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt
35 18 órán át forraljuk. A kapott oldatot szén-dioxiddal semlegesítjük. A csapadékot vízzel, majd etanollal mossuk. Az egyesített mosófolyadék-szűrleteket szűrűpára pároljuk be [(±)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-ecetsavas só], majd a kapott anyagot feleslegben lévő Amberlite IRA-400 (OH⁻) gyantával vízben keverve szabad aminosavvá alakítjuk. A gyantát kiszűrjük, vízzel mossuk, a mosófolyadék szűrleteit bepárolva halványsárga szirupot nyerünk, amelyet részletekben hozzáadott etanol lepárlásával szárítunk. 2,26 g, 20,0 mmol ilyen aminmintát és 3,62 g, 10,0 mmol 99%-os dibenzoil-D-borkósavat (Aldrich) 35 ml meleg abszolút etanolban oldunk. Az oldathoz mintegy 150 ml forrásban lévő acetonnitrilt adunk a zavarosodási pontig, majd az oldatot hagyjuk lassan szobahőmérsékletre hűlni. A képződő fehér tüket azonos oldószerkombinációból háromszor átkristályosítjuk, így 37%-os hozammal 1,07 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér lemezek formájában. A termék olvadáspontja 160–162 °C. [α]_D²⁰ +66,9°, [α]_D²⁰₄₃₆ +165°, [α]_D²⁰₃₆₅ +325°, (c=0,28, metanol). A kapott só
50 Rtg-sugár kristallográfiás vizsgálatával lehetővé vált a kation abszolút konfigurációjának a D-dibenzoil-borkósav-dianion konfigurációjának ismeretében való rögzítése. Ez a só a C2 téralakzatban kristályosodik egy C₆H₁₂NO-kationnal, és 1/2 C₁₈H₁₄O₈ dianionnal aszimmetriás egységként.
60

Elemzési eredmények a $C_6H_{11}NO \cdot 1/2 (C_{18}H_{14}O_8)$ képlet alapján:

számított: C % = 61,63, H % = 6,21, N % = 4,79;
talált: C % = 61,56, H % = 6,24, N % = 4,74.

2. referenciapélda

(1*R*,4*S*)-4-Amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-L-tartarát előállítása

A cím szerinti só az 1. referenciapéldában leírt módon állítjuk elő és kristályosítjuk, azzal az eltéréssel, hogy dibenzoil-L-borkósavat alkalmazunk. Etanol és acetonnitril elegyéből végzett háromszori átkristályosítás után 34%-os hozammal 1,00 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér lemezek formájában. Olvadáspont: 160–162 °C; $[\alpha]^{20}_D$ –68,2°, $[\alpha]^{20}_{436}$ –169°, $[\alpha]^{20}_{365}$ –333°, $c=0,24$, metanol).

Elemzési eredmények a $C_6H_{11}NO \cdot 1/2 (C_{18}H_{14}O_8)$ képlet alapján:

számított: C % = 61,63, H % = 6,21, N % = 4,79;
talált: C % = 61,59, H % = 6,21, N % = 4,76.

3. referenciapélda

(±)-*cisz*-N-[4-Klór-5-formamido-6-[[4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il]-amino]-2-pirimidinil]-acetamid előállítása

N-(5-Amino-4,6-diklór-pirimidin-2-il)-acetamidot [J. Org. Chem. 40, 3141 (1975)] formilezünk oly módon, hogy 0,75 g, 3,4 mmol fenti vegyület 20 ml ecetsavanhidridben készült oldatához 20 ml 96%-os hangyasavat adunk. A kapott oldatot 25 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd bepároljuk, így 91%-os hozammal 0,77 g N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-acetamidot nyerünk cserszínű por formájában. Az anyag szerkezetét 1H -NMR és tömegspektrum adatai alapján erősítjük meg. 840 mg, 3,37 mmol kapott cserszínű port, 940 mg, 8,2 mmol (±)-*cisz*-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol és 0,80 g, 8,0 mmol trietil-amint 50 ml etanolban olajfürdőben, nitrogéngáz-atmoszférában 70–80 °C hőmérsékleten tartunk 50 percen át, majd bepároljuk. A kapott sötét színű olajat szilikagélén kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 5%-os metanol – kloroform eleggyel eluáljuk, 840 mg őszibarack színű szilárd habot nyerünk. Ezt az anyagot metanóból kristályosítva 52%-os hozammal 575 mg fehér, szemcsés terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 189–193 °C. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 10,23 (széles, 1,0, NHAc), 9,3 (széles, 1,0, NHCHO), 8,15 és 7,90 (mindkettő s, összesen 1,0, HC=O két konformerből, a csúcsok 60 °C-on egybeolvadnak), 7,42 és 7,22 (mindkettő d, J=8,3, összesen 1,0, CH-NH két konformerből, a csúcsok 60 °C-on egybeolvadnak), 5,9 és 5,7 (mindkettő m, 2,0, CH=CH), 5,05 (m, 1, CH-N), 4,73 (m, 1, OH), 3,39 (m, 2, CH₂OH); 2,72 (m, 1, CH), 2,40 (m, 1, 1/2 CH₂), 1,36 (m, 1, 1/2 CH₂).

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{16}N_5O_3Cl$ képlet alapján:
számított: C % = 47,93, H % = 4,95, N % = 21,50,
Cl % = 10,88;
talált: C % = 47,99, H % = 4,96, N % = 21,42,
Cl % = 10,96.

4. referenciapélda

(±)-*cisz*-4-[2-Amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállítása

A 2. referenciapélda cím szerinti vegyületéből

5 0,91 g, 2,79 mmol mennyiséget 1 ml száraz DMF-ban oldunk. Az oldathoz 10 ml trietil-ortoformiátot és 0,29 ml, 3,4 mmol etánszulfonsavat adunk, majd 24 órán át 65 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot sziruppá pároljuk be, a szirupot 15 ml 1 n hidrogénkloridban oldjuk, és 3 órán át keverjük. Az elegy pH-ját 5 n nátrium-hidroxiddal 7-re állítjuk, majd a kapott elegyet (olaj képződik) izopropanol és kloroform 1:3 arányú elegyének 3 × 100 ml-ével extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, így 0,93 g vörös, üvegszerű anyagot nyerünk. A kapott üvegszerű anyagot 20 ml metanolban feloldjuk, és 2 ml ciklopropil-aminnal Parr-bombában 18 órán át 70 °C hőmérsékleten tartjuk. A kapott oldatot bepároljuk, és a nyert sötét, üvegszerű anyagot szilikagélén adszorbeáljuk. Eluensként 7%-os metanol-etil-acetát elegyet alkalmazunk, így 19%-os hozammal 148 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér por formájában, amelyet acetonitrillel eldörzsölünk. A kapott termék 1H -NMR (DMSO- d_6)-adatai: δ 0,56 és 0,63 (2m, 4, 2-ciklopropil CH₂); 1,56 és 2,60 (2m, 2, ciklopentenil-CH₂); 2,85 (m, 1, 1'-H); 3,02 (m, 1, ciklopropil CH-NH); 3,43 (m, 2, CH₂OH); 4,71 (t, 1, CH₂OH); 5,40 (m, 1, 4'-H); 5,77 (s, 2, NH₂), átlapoló 5,84 (m, 1, =CH₂); 6,09 (m, 1, =CH); 7,23 (d, 1, NH-CH); 7,58 (s, 1, purin-8-H).

5. referenciapélda

(+)-*(1*R*,4*S*)-cisz*-N-[4-Klór-5-formamido-6-[[4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il]-amino]-2-pirimidinil]-acetamid előállítása

2,76 g, 9,02 mmol, az 1. referenciapélda szerinti előállított (1*S*,4*R*)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartarátot 20 ml vízben oldunk, és 65 ml hidroxid formájú Amberlite IA-400 anioncserélő gyantával töltött oszlopra visszük. Az oszlopot vízzel mossuk. A lúgos frakciókat egyesítjük, és olajjá pároljuk be, az olajat a hozzáadott abszolút etanol lepárlásával, majd 66,7 Pa nyomáson szárítjuk, így 1,2 g (1*S*,4*R*)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol nyerünk halványsárga olaj formájában, amely levegőn gyorsan sötétedik. Az anyagot azonnal felhasználjuk. Az olajat 5 ml etanolban oldjuk, és hozzáadjuk 2,07 g, 8,31 mmol, a 3. referenciapélda szerint előállított N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-acetamidot és 2,50 g, 24,8 mmol trietil-amint tartalmazó oldathoz. A kapott sötét színű oldatot nitrogéngáz-atmoszféra alatt olajfürdőben 50 percig 75–80 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot sziruppá pároljuk be, majd a szirupot szilikagél oszlopra visszük. A cím szerinti vegyületet 3–5%-os metanol – kloroformeleggyel eluáljuk. Így 54%-os hozammal 1,59 g halványsárga szilárd habot nyerünk, amelynek 1H -NMR adatai azonosak a kristályosított mintáéval. Ilyen mintát etanóból kristályosítunk, fehér granulátumokat nyerünk, amelyeknek olvadáspontja 194–195 °C, 1H -NMR (DMSO- d_6)-adatai azonosak

a 3. referenciapélda cím szerinti vegyületének hasonló adataival; $[\alpha]^{20}_D + 2,7^\circ$, $[\alpha]^{20}_{578} + 3,6^\circ$, $[\alpha]^{20}_{546} + 2,9^\circ$, $[\alpha]^{20}_{436} - 2,5^\circ$, $[\alpha]^{20}_{365} - 41,2^\circ$ ($c = 0,238$, metanol).

6. referenciapélda

(-)-(1*S*,4*R*)-*cis*-2-Amino-6-klór-9*H*-purin-9-*il*-2-ciklopentén-1-metanol előállítása

Az 5. referenciapélda cím szerinti vegyületéből 1,15 g, 3,53 mmol mennyiséget 45 ml dietoxi-metil-acetátban nitrogéngáz-atmoszféra alatt 3,5 órán át visszafolyatósító hűtő alatt enyhén forralunk. A kapott halvány-sárga oldatot 66,7 Pa nyomáson sárga sziruppá pároljuk be. A szirupot 50 ml 1 n hidrogén-kloriddal 1 órán át keverjük. Az oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és szárazra pároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot metanollal extraháljuk, és a metanolban oldható anyagot szilikagéloszlopra visszük. Az oszlopról 10%-os metanol – etil-acetát-eleggyel eluáljuk a cím szerinti vegyületet. 78%-os hozammal 730 mg halvány-sárga, szilárd habot nyerünk. A termék ¹H-NMR (DMSO-*d*₆)-adatai: δ 1,63 és 2,61 (m, 2, CH₂); 2,87 (m, 1, 1'-H); 3,44 (d, 2, CH₂OH); 5,44 (m, 1, CH-N); 5,89 (m, 1, =CH); 6,14 (m, 1, =CH); 6,82 (széles s, 2, NH₂); 8,02 (s, 1, 8-H); (CH₂OH nem látható a H₂O csúcs alatt). $[\alpha]^{20}_D - 114,9^\circ$ ($c = 0,26$, MeOH).

7. referenciapélda

(-)-(1*S*,4*R*)-*cis*-4-[2-Amino-6-(ciklopropil-amino)-9*H*-purin-9-*il*]-2-ciklopentén-1-metanol előállítása

Az 5. referenciapélda cím szerinti vegyületéből 560 mg, 2,11 mmol mennyiséget 12 ml metanolban 2,4 ml ciklopropil-amminnal Parr-bombában 17 órán át 78 °C hőmérsékleten tartunk. Ezután az elegyről az oldószeri lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 5–7%-os metanol – etil-acetát-eleggyel eluáljuk. 59%-os hozammal 367 mg szintelen, szilárd habot nyerünk. A termék ¹H-NMR-adatai (DMSO-*d*₆): δ 0,56 és 0,63 (2m, 4, 2-ciklopropil CH₂); 1,56 és 2,60 (2m, 2, ciklopentenil-CH₂); 2,85 (m, 1, 1'-H); 3,02 (m, 1, ciklopropil CH-NH); 3,43 (m, 2, CH₂OH); 4,71 (t, 1, CH₂OH); 5,40 (m, 1, 4'-H); 5,77 (s, 2, NH₂); átlapoló 5,84 (m, 1, =CH₂); 6,09 (m, 1, =CH); 7,23 (d, 1, NH-CH); 7,58 (s, 1, purin-8-H). $[\alpha]^{20}_D - 59,0^\circ$ ($c = 0,28$, MeOH).

1. példa

N-(4-Klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása

6-Klór-5-nitro-izocitozint [J. Chem. Soc. 5041 (1960); J. Org. Chem., 40, 3141 (1975)] védőcsoporttal látunk el oly módon, hogy a 14,88 g, 78,09 mmol fenti sárga, szilárd anyagot 250 ml izobutánsavanhidrid és 3-4 csepp tömény kénsav jelenlétében 1 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A kapott oldatot 100 ml vízmentes metanol adunk, az elegyet 50 °C hőmérsékleten fél órán át keverjük, majd eredeti térfogatának harmadára pároljuk be. A cím szerinti vegyületet az elegyből kiszűrjük, így 74%-os hozammal 14,97 g halvány-

sárga kristályos anyagot nyerünk. A termék olvadáspontja 196–199 °C (bomlik). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2,75 (m, $J = 6,9$ Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 12,41 (széles s, 1H).

5. Elemzési eredmények a C₈H₉N₄O₄Cl képlet alapján: számított: C % = 36,87, H % = 3,48, N % = 21,50, Cl % = 13,60; talált: C % = 36,94, H % = 3,48, N % = 21,44, Cl % = 13,53.

2. példa

N-(4,6-Diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása

Az 1. példa cím szerinti vegyületéből 10,0 g, 38,37 mmol mennyiséget 200 ml foszfor-oxi-kloridban, 3–4 csepp N, N-dietyl-anilin jelenlétében nitrogéngáz-atmoszférában 5 órán át visszafolyatósító hűtő alatt forralunk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, szárazra pároljuk, és a visszamaradó szirupot 200 ml hideg, mintegy –10 °C hőmérsékletű metilén-kloridban oldjuk. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal erőteljes keverés mellett reagáltatjuk, és az elegy hőmérsékletét 5 °C hőmérséklet alatt tarva részletekben szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk a pH 5 és 7 közötti értékre való beállítására. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat fázisszeparáló papíron szűrjük, bepároljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, így 72%-os hozammal 7,71 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárgásfehér, szilárd anyag formájában. A termék kellően tiszta ahhoz, hogy ebben az állapotában alkalmazzuk a következő lépésben. Hexán és metilén-klorid elegyből való átkristályosítással készítünk analitikai mintát. Az átkristályosított termék jellemzői: Olvadáspont: 166–169 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2,79 (m, $J = 6,9$ Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 11,61 (s, 1H).

Elemzési eredmények a C₈H₈N₄O₃Cl₂ képlet alapján: számított: C % = 34,43, H % = 2,89, N % = 20,08, Cl % = 25,41; talált: C % = 34,53, H % = 2,89, N % = 20,02, Cl % = 25,40.

3. példa

N-(4,6-Diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása

220 ml abszolút etanol és 10,0 g (nedves tömeg), előzetesen 27,6 kPa hidrogéngáznyomáson 10 percig rázott Raney-nikkel-katalizátort tartalmazó Parr-bombikba a 2. példa cím szerinti vegyületéből 6,77 g, 24,26 mmol mennyiséget mérünk. Az elegyet 1 órán át 27,6 kPa hidrogéngáz-nyomáson rázzuk, majd celiten szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott sárgásfehér szilárd anyagot vákuumban éjszakán át szárítjuk. Ezt a szilárd anyagot 0 °C hőmérsékleten 250 ml 1,2-diklór-etánnal keverjük össze. Az elegyhez 30 ml ecetsavanhidridet, majd 30 ml hangyasavat adunk cseppenként, nitrogéngáz-atmoszférában. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd eredeti térfogatának felére bepároljuk, és toluollal való azeotrop desztill-

lálás révén eltávolítjuk a visszamaradó hangyasav/ecet-savat. A nyerste-terméket metanollal eldörzsölve 73%-os hozammal 4,92 g cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 206–209 °C (bomlik); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,08 (d, J=6,8 Hz, 6,0 (CH₃)₂CH), 2,74 (m, J=6,8 Hz, 1,0 (CH₃)₂CH), 8,18 (d, J=10,3 Hz) és 10,26 (széles s) [összesen 1,0. NHCHO két konformerből], 11,17 (széles s, 1,0).

Elemzési eredmények a C₉H₁₀N₄O₂Cl₂ képlet alapján: számított: C % = 39,01, H % = 3,64, N % = 20,22, Cl % = 25,59; talált: C % = 39,13, H % = 3,68, N % = 20,12, Cl % = 25,67.

4. példa

(+)-(1R,4S)-cisz-N-[4-Klór-5-formamido-6-{[4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il]-amino}-2-pirimidinil]-izobutiramid előállítás

2,44 g, 8,15 mmol, az 1. referenciapélda szerint előállított (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartarátot 20 ml 90%-os etanolban oldunk, és az oldatot 30 ml hidroxil formájú Amberlite IRA-400 gyantával töltött, azonos oldószerrel előmosott oszlopra visszük. A 90%-os etanollal való eluáláskor kapott bázikus frakciók bepárlásával és a toluol – etanol lepárlása után 1,4 g (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol marad vissza halványsárga olaj formájában. Ezt az olajat azonnal kondenzáljuk 2,26 g, 8,15 mmol, a 3. példa szerinti előállított N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramiddal, a reagáltatást 100 ml 1,2-dimetoxi-etánban, 2,3 ml, 16,3 mmol trietil-aminnal 95–110 °C hőmérsékleten 1,5 órán át végezzük. A kapott oldatot sötétsárga sziruppá pároljuk be, amelyet szilikagélén kromatografálunk. Az eluálást 5–7,5%-os metanol – kloroform eleggyel végezzük, így 84%-os hozammal 2,45 g halványsárga szilárd anyagot nyerünk.

Az anyagból egy mintát acetonitrilben kristályosítunk, így a cím szerinti vegyületet finom fehér kristályok formájában nyerjük. A termék olvadáspontja 194,5–195,5 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10,21 (s, 1, NHCOCHMe₂), 9,29 (s, 1, NHCHO), 8,12 (s, 1, CHO), 7,18 (d, J=7,9, 1, CHNH), 5,8 és 5,7 (mindkettő m, 2, CH=CH), 5,08 (m, 1, CHN), 4,71 (t, J=5,06, 1, OH), 3,37 (m, 2, CH₂OH), 2,9–2,6 (m, 2, CHMe₂ és CH), 2,40 (mm, 1, 0,5CH₂), 1,33 (m, 1, 0,5CH₂); [α]_D²⁰+4,4° [α]_D²⁰₃₆₅ –20,7° (c=0,237, MeOH).

Elemzési eredmények a C₁₅H₂₀N₄ClO₃ képlet alapján: számított: C % = 50,92, H % = 5,70, N % = 19,79, Cl % = 10,02; talált: C % = 50,67, H % = 5,78, N % = 19,62, Cl % = 9,92.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A Q általános képletű enantiomer vegyületek, a képletben

R^A jelentése H vagy formilcsoport,
R^B jelentése H,

R^A jelentése izobutiroilcsoport,
R^B jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,
a === jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R^A jelentése izobutiroilcsoport,
R^B jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a === jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R^A jelentése izobutiroilcsoport,
R^B jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a === jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R^A jelentése izobutiroilcsoport,
R^B jelentése halogénatom,
W jelentése H,
a === jelölés jelentése vegyértékkötés és
Y jelentése oxocsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó (1R,4S)-cisz-N-[4-klór-5-formamido-6-{[4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il]-amino}-2-pirimidinil]-izobutiramid, amely a megfelelő (1S,4R) enantiomertől lényegében mentes.

3. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid.

4. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4,6-diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid.

5. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4-klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid.

6. Eljárás a Q általános képletű enantiomer vegyületek azon körének előállítására, amelyben

R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R^A jelentése izobutiroilcsoport,
R^B jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,
W nincs jelen,

a === jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom,

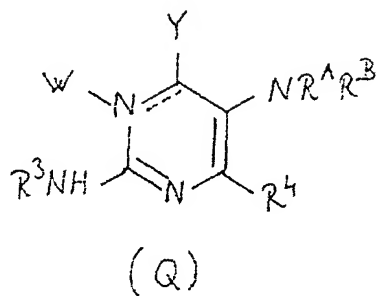
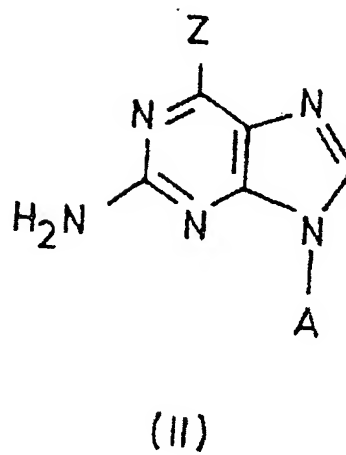
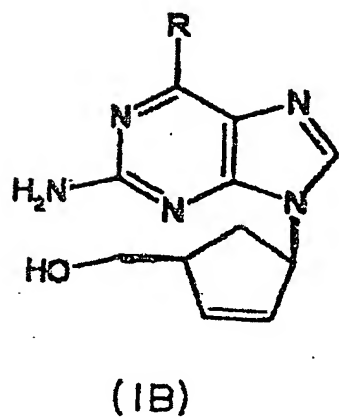
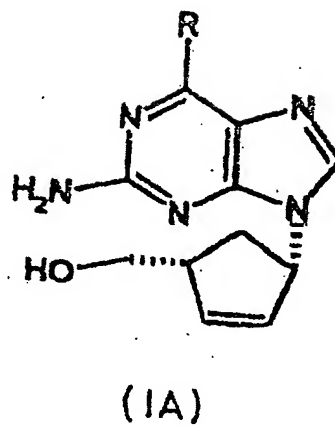
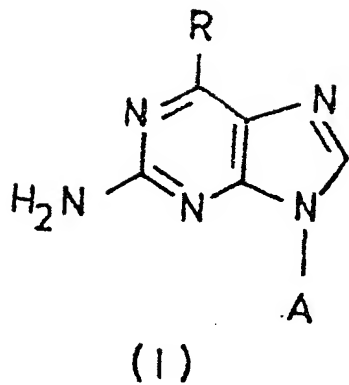
55 azzal jellemezve, hogy egy olyan Q általános képletű vegyületet, amelyben

R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R^A jelentése izobutiroilcsoport,
R^B jelentése halogénatom,

60

Best Available Copy

HU 220 630 B1
Int. Cl.7: C 07 D 239/22



Best Available Copy

Hungarian Patent No. 220 630 B1

Application No. P 99 02543

Filing date: 21st December, 1990

Convention priorities: 22nd December, 1989 (US; 07/455,201)

21st December, 1990 (US, 8407/90)

Modification priority: 1st July, 1994

Date of publication: 28th June, 1991

Patentee: The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

Inventor: Daluge, Susan Mary, Chapel Hill, North Carolina, US

Title: New pyrimidinyl derivatives and a process for the preparation thereof

=====

Translation of the set of claims

1. Enantiomeric compounds of formula (Q), wherein either
- R^A is hydrogen or formyl,
 R^B is hydrogen,
 R^3 is isobutyroyl,
 R^4 is -NHA, wherein A is (1S,4R)- or (1R,4S)-2-cyclopentene-1-methanol-4-yl,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo;
- or
- R^A is formyl,
 R^B is hydrogen,
 R^3 is isobutyroyl,
 R^4 is halo,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo;
- or
- R^A and R^B both stand for O,
 R^3 is isobutyroyl,
 R^4 is halo,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo;
- or
- R^A and R^B both stand for O,
 R^3 is isobutyroyl,
 R^4 is halo,
W is hydrogen,
the bond indicated as ---- is a single bond, and
Y is oxo.

2. (1R,4S)-cis-N-{4-chloro-5-formamido-6-[(4-hydroxymethyl-2-cyclopenten-1-yl)-amino]-2-pyrimidinyl}-isobutyramide belonging to the compounds of formula (Q) as claimed in claim 1, which is essentially free of the respective (1S,4R)-enantiomer.

3. N-(4,6-dichloro-5-formamido-2-pyrimidinyl)-isobutyramide belonging to the compounds of formula (Q) as claimed in claim 1.

Rest Available Copy

4. N-(4,6-dichloro-5-nitro-2-pyrimidinyl)-isobutyramide belonging to the compounds of formula (Q) as claimed in claim 1.

5. N-(4-chloro-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-2-pyrimidinyl)-isobutyramide belonging to the compounds of formula (Q) as claimed in claim 1.

6. A process for the preparation of an enantiomeric compound of formula (Q) wherein
R^A is formyl,
R^B is hydrogen,
R³ is isobutyroyl,
R⁴ is -NHA, wherein A is (1S,4R)- or (1R,4S)-2-cyclopentene-1-methanol-4-yl,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo;
characterised in that a compound of formula (Q) wherein
R^A is formyl,
R^B is hydrogen,
R³ is isobutyroyl,
R⁴ is halo,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo
is reacted with an enantiomeric compound of formula (VIII A) or (VIII B).

7. A process for the preparation of an enantiomeric compound of formula (Q) wherein
R^A is formyl,
R^B is hydrogen,
R³ is isobutyroyl,
R⁴ is halo,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo;
characterised in that a compound of formula (Q) wherein
R^A and R^B both stand for O,
R³ is isobutyroyl,
R⁴ is halo,
W is absent,
the bond indicated as ---- is a double bond, and
Y is halo
is reduced, and the amino group of the resulting compound is converted into a formamido group.